

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

centro hospitalar  
do Porto

Artigo de Revisão Bibliográfica  
Tese de Mestrado Integrado em Medicina

# **FADIGA NO DOENTE ONCOLÓGICO**

Clara Pereira Vicente Coelho Lopes

## **Orientação:**

Dra. Cristina Isabel Marinho Silva de Carvalho

Assistente Hospitalar de Oncologia – Centro Hospitalar do Porto

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

2015/2016

## ÍNDICE

<b>RESUMO.....</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<b>DEFINIÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>PREVALÊNCIA.....</b>	<b>9</b>
<b>MECANISMOS.....</b>	<b>11</b>
1) ELEVACÃO DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS .....	11
2) DISFUNÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL .....	13
3) ALTERAÇÕES NO SISTEMA IMUNE CELULAR .....	14
4) DESREGULAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTONÓMICO.....	14
5) REATIVAÇÃO DE INFEÇÕES LATENTES.....	14
6) SINTOMAS E DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS.....	15
<b>FATORES DE RISCO.....</b>	<b>17</b>
1) FATORES DE RISCO GENÉTICOS .....	17
2) FATORES DE RISCO PSICOLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS.....	18
i. <i>Fadiga pré-tratamento.....</i>	<i>18</i>
ii. <i>Depressão .....</i>	<i>18</i>
iii. <i>Sono.....</i>	<i>18</i>
iv. <i>Atividade física, descondicionamento físico e índice de massa corporal .....</i>	<i>18</i>
v. <i>Capacidade de reação .....</i>	<i>19</i>
3) FATORES DE RISCO RELACIONADOS COM A IDADE.....	19
<b>RASTREIO E DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>20</b>
<b>TRATAMENTO.....</b>	<b>26</b>
1) TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO.....	26
i. <i>Informação e educação .....</i>	<i>26</i>
ii. <i>Exercício físico.....</i>	<i>27</i>
iii. <i>Intervenções psicossociais .....</i>	<i>28</i>
iv. <i>Nutrição .....</i>	<i>29</i>
v. <i>Terapia do sono .....</i>	<i>29</i>
2) TRATAMENTO FARMACOLÓGICO.....	29
i. <i>Modafinil.....</i>	<i>29</i>
ii. <i>Infliximab e Etanercept.....</i>	<i>30</i>

iii. Suplementos.....	30
iv. Metilfenidato.....	31
v. Corticoides.....	31
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>34</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>35</b>

## Resumo

### Introdução

A doença oncológica é um problema cada vez mais emergente sendo transversal a todas as idades. O aumento da sua prevalência tem por consequência um acréscimo de vários efeitos laterais, sendo um deles a fadiga no doente oncológico.

Ainda que subvalorizada e subnotificada, a fadiga é provavelmente o sintoma mais frequente e severo nestes doentes. Apesar da vasta informação sobre a importância deste sintoma na prática clínica, não existem recomendações específicas nem normas implementadas para a sua abordagem e tratamento. Tal leva a uma gestão limitada deste sintoma, muitas vezes incapacitante para o doente.

O tratamento envolve o controlo de fatores de risco modificáveis, assim como estratégias farmacológicas específicas para o combate à fadiga no doente oncológico.

### Objetivos

O objetivo principal desta revisão bibliográfica é sistematizar os atuais conhecimentos sobre o impacto da fadiga no doente oncológico, assim como a abordagem e tratamento deste sintoma.

Apesar de ser um tema amplamente estudado, existe pouca informação disponível para uma abordagem mais concreta desta problemática, tão frequente no doente oncológico. Nesta revisão são expostas as limitações hoje existentes na orientação deste sintoma, assim como as possibilidades de minimizar o seu impacto. Ao longo deste trabalho pretende-se também sensibilizar o leitor para a importância deste tema.

### Metodologia

Revisão bibliográfica a partir das bases de dados eletrónicas *Pubmed* e *Medscape*. Foi também consultada a versão eletrónica do jornal *The Oncologist* assim como a *National Comprehensive Cancer Network*.

### Palavras-chave

Cancro, fadiga no doente oncológico, quimioterapia, radioterapia, tratamento, qualidade de vida.

## Abstract

### Introduction

Cancer is an ever-increasing problem across all age groups. The upsurge in its occurrence brings out an increase in many side effects one of which is cancer-related fatigue.

Although undervalued and under-reported, cancer-related fatigue is probably the most common and severest symptom in these patients. Despite a wealth of information about this symptom in clinical practice, there are no specific recommendations or norms set out on how to approach and treat it. This, therefore, limits the management of a problem that can frequently be incapacitating for the cancer patient.

Treatment comprises the control of modifiable risk factors in addition to specific pharmacological strategies to fight cancer-related fatigue.

### Objectives

The main objective of this literature review is to systematize the current knowledge about the impact of fatigue in cancer patients, and also about the evaluation and treatment of this symptom.

Despite being a widely studied topic, little information is available for a more concrete approach to the problem, which is so frequent in the patients suffering from cancer. This review presents the difficulties encountered to address this symptom, as well as the possibilities of minimizing them. Throughout this work, the aim is also to draw the reader's attention to the importance of this issue.

### Metodology

A literature review based on the electronic databases *Pubmed* and *Medscape*. The electronic versions of the journal *The Oncologist* and the *National Comprehensive Cancer Network* were also consulted.

### Key words

Cancer, cancer-related fatigue, chemotherapy, radiotherapy, treatment, quality of life.

## Introdução

A doença oncológica é um problema grave, cada vez mais prevalente, e é hoje uma das principais causas de morte no mundo. A sintomatologia vivenciada pelo doente oncológico, seja pela própria doença ou pelos tratamentos efetuados, condiciona um elevado impacto na qualidade de vida destes doentes.

Os doentes oncológicos podem evidenciar diversos sintomas como sejam a dor, sintomas gastrointestinais (náusea e diarreia por exemplo), caquexia, fadiga, alterações cognitivas (como perda de memória e alterações da personalidade) e alterações psiquiátricas (ansiedade e depressão). Estes sintomas para além de comprometer a qualidade de vida do doente oncológico e podem causar interferência no seu tratamento.

Existe muita informação disponível e *guidelines* para a abordagem de diversos destes sintomas mas, no que diz respeito à fadiga do doente oncológico, não existem normas de abordagem ou orientação implementadas de forma generalizada.

A fadiga representa um problema frequente em doentes que sofrem de doenças malignas, sendo também considerada um efeito lateral da terapêutica com agentes quimioterápicos. Tendo em conta o crescente número de casos de doenças oncológicas, e portanto, a maior utilização de agentes quimioterápicos na sua abordagem, a fadiga no doente oncológico tem vindo a aumentar mas muitas vezes passa despercebida, sendo aceite, na maioria das vezes, como o “percurso natural” da doença.

A fadiga é o sintoma mais vezes referido pelos doentes oncológicos, tendo um impacto significativo na qualidade de vida do doente oncológico, tanto durante o tratamento como após o mesmo<sup>1</sup>. A fadiga está na maioria das vezes associada a outros sintomas (tais como depressão, ansiedade, dor e até mesmo alterações a nível cognitivo), tratando-se por isso não só de um sintoma mas também de uma síndrome.

As taxas de incidência de fadiga relacionada com o cancro no contexto de ensaios clínicos variam entre 15-80%<sup>2</sup>. Esta variação parece estar relacionada com o tipo de cancro, o tipo de tratamento e o método de avaliação<sup>3</sup>. Esta heterogeneidade na apresentação da fadiga dificulta o seu diagnóstico e abordagem, alvo de discussão nesta revisão bibliográfica.

Apesar da elevada taxa de incidência e do grande impacto negativo observado a nível da qualidade de vida dos doentes, esta síndrome permanece subnotificada pela maior parte dos doentes e subvalorizada e subtratada por parte dos profissionais de saúde.

Existem diversas barreiras e desafios para a implementação de *guidelines* na abordagem desta síndrome, tanto a nível do doente (atitude e crença em relação à doença), do clínico (falta de conhecimento e de capacidade/ferramentas para fornecer intervenções baseadas na evidência) ou eventualmente do próprio sistema de saúde (quando estruturas legais e regulamentares interferem com o fornecimento de serviços de cuidados adequados)<sup>4</sup>.

A elevada prevalência da fadiga no doente oncológico, o seu enorme impacto na qualidade de vida dos doentes e a ausência de orientações claras para a sua abordagem e orientação motivaram a realização desta revisão bibliográfica que tem por objetivo abordar a fadiga, suas causas, mecanismos e fatores de risco, bem como possíveis estratégias de avaliação e terapêuticas para combater esta condição.

## Definição

Não existe nenhuma definição universal para fadiga.

A fadiga é geralmente definida como um fenómeno de natureza subjetiva traduzido como uma perda de energia que varia em termos de grau, frequência e duração<sup>5,6</sup>.

Do ponto de vista do doente, a fadiga é descrita como um sentimento de exaustão e fraqueza ou como uma perda de atividade com sequelas emocionais e cognitivas<sup>5, 6, 7</sup>.

De notar que a fadiga apresenta geralmente um pico de intensidade durante o tratamento e diminui no ano a seguir à conclusão do mesmo. No entanto, cerca de um terço dos doentes que sobrevivem à doença oncológica apresentam queixas persistentes durante vários anos<sup>1</sup>.



## Prevalência

Como foi já referido, a fadiga pode ocorrer em até 80% dos doentes oncológicos variando com o tipo de cancro, de tratamentos e de métodos de avaliação.

Um estudo efetuado por *P.Stone et Al*,<sup>8</sup> revelou que relatavam fadiga 15% dos doentes com cancro da mama e 16% dos doentes com cancro da próstata recentemente diagnosticados, 50% dos doentes com cancro do pulmão não pequenas células inoperável e 78% dos doentes que recebiam tratamento paliativo.

Segundo uma revisão sistemática de *Hofman et al.*<sup>9</sup> a incidência de fadiga pode variar entre os 37% e 78% nos doentes com cancro de pulmão, entre 28% e 91% em doentes com cancro da mama e pode ser tão baixa como 15% em doentes com cancro da próstata.

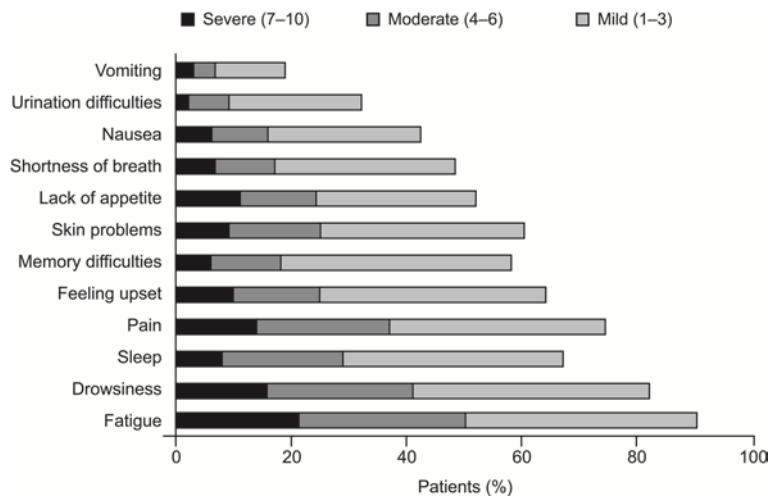
Após análise de diversos estudos, observou-se que a fadiga foi também relatada em mais de 80% dos doentes a receberem quimio ou radioterapia. Por exemplo, num grupo de doentes com cancro da mama em tratamento de radioterapia, a fadiga foi o efeito secundário mais comum, tendo sido relatada em 84% dos doentes em comparação com a dor que foi relatada em 75% dos doentes e náuseas referida por 25% dos doentes.

Observou-se também que a fadiga severa é mais prevalente nos doentes submetidos a quimioterapia (98%) em comparação com os doentes submetidos a radioterapia (45%)<sup>10</sup>.

A fadiga também foi relatada como sendo um efeito secundário de quase todas as formas de tratamento de cancro.

Têm mais probabilidade de relatar fadiga os doentes oncológicos que se encontram sob terapêutica opióide, apresentam *performance status* baixo ou relatam perda ponderal superior a 5% em 6 meses e têm história de depressão<sup>1</sup>. Também foi descrito por *Wang et al.* que cerca de um terço dos sobreviventes de doença oncológica relataram fadiga moderada ou severa.

Num estudo em que a fadiga foi comparada concomitantemente com 12 sintomas resultantes da doença oncológica e também do seu tratamento (radioterapia), constatou-se que a fadiga não era apenas o sintoma mais comum, como também era o sintoma mais severo<sup>11</sup>, confirmando outros resultados observados em diversos estudos na literatura médica (figura1).



**Figura 1.** Distribuição dos doentes de acordo com queixa apresentada e sua severidade. Fonte: <sup>11</sup>

## Mecanismos

A fadiga no doente oncológico é multifatorial e pode ser influenciada por uma variedade de condicionantes demográficas, médicas, psicossociais, comportamentais e biológicas.

Em termos demográficos, certos relatórios referem o estado civil e o rendimento como fatores inerentes à fadiga relacionada com o cancro, sendo que os doentes solteiros com rendimentos mais baixos relataram níveis mais elevados de fadiga<sup>12,13</sup>. Tal sugere que fatores contextuais (ex. ausência de parceiro que providencie apoio físico ou emocional) podem influenciar a forma como este sintoma é vivenciado.

Outros fatores que podem influenciar o grau de fadiga são: co-morbididades médicas, medicação, problemas nutricionais, dor, deterioração física, distúrbios de humor e outros sinais e sintomas<sup>14</sup>. É de frisar que muitas vezes a fadiga é atribuída à anemia mas a relação entre os níveis de hemoglobina e a fadiga nestes doentes não está ainda totalmente esclarecida<sup>8</sup>.

Embora os mecanismos que estão na base da fadiga relacionada com o cancro não tenham ainda sido completamente compreendidos, reconhece-se que podem existir algumas alterações biológicas subjacentes comuns. Tal como os sintomas, estes achados fisiológicos podem permanecer anos após o termo do tratamento da doença oncológica.

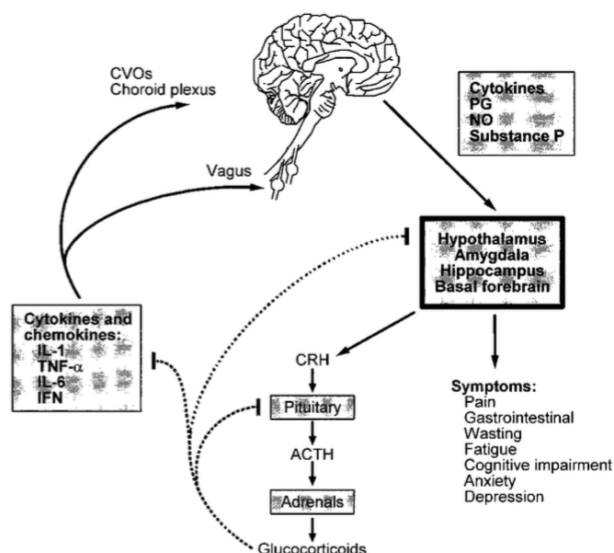
Foram identificados diversos processos que se encontram interligados e que estão relacionados com a fadiga em indivíduos com cancro. Esta descoberta permitiu chegar à hipótese atual acerca da etiologia da fadiga relacionada com o cancro que inclui os seguintes elementos:

### 1) Elevação de citocinas pró-inflamatórias

As citocinas pró-inflamatórias são um grupo de proteínas que integram o sistema imune, sendo importantes para a sinalização celular. Após serem libertadas por leucócitos imunologicamente competentes (ex: macrófagos ou linfócitos B e T) as citocinas vão atuar em diversos recetores a nível no sistema imune, promovendo assim um balanço entre a imunidade celular e a imunidade humoral.

Estas proteínas também atuam a nível do sistema nervoso, tanto central como periférico, alterando as ações de outros mediadores (ex: glutamato, prostaglandinas) que, por sua vez, atuam em diversas regiões cerebrais (ex: amígdala, hipotálamo). Tal leva a uma modificação da disponibilidade e *turnover* de determinadas monoaminas locais, ativando o eixo hipotálamo-hipófise adrenal, com consequente aumento das concentrações de corticosteróides séricos.

Através de um mecanismo de *feedback* negativo, os corticosteróides limitam a produção de citocinas <sup>15</sup>.



**Figura 2.** Mecanismos biológicos/fisiológicos da fadiga induzida pelas citocinas. Fonte: <sup>15</sup>

As citocinas inflamatórias periféricas podem enviar sinais para o sistema nervoso central gerando sintomas de fadiga e outras alterações comportamentais através de processos neurais<sup>16</sup>.

No contexto oncológico, foi sugerido que os tumores e os tratamentos usados para os erradicar podem ativar a rede de citocinas pró-inflamatórias provocando sintomas de fadiga através da sinalização de citocinas no sistema nervoso central<sup>15</sup>.

No contexto pré-tratamento, o tumor pode, por si só, ser sede de citocinas pró-inflamatórias enquanto que, durante o tratamento, pode haver produção de citocinas em resposta à lesão tecidual<sup>17, 18</sup>.

A administração de quimioterapia leva a um aumento de diversas citocinas, como, por exemplo, do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Este aumento, conduz a alterações diurnas do nível de cortisol e a alterações do ritmo circadiano responsáveis, por sua vez, por uma fadiga acrescida, alteração da libertação periférica de serotonina<sup>19</sup>, ativação de nervos aferentes vagais e diminuição do tônus muscular esquelético condicionando fraqueza generalizada<sup>20</sup> e alteração a nível do metabolismo do músculo esquelético com subsequente diminuição da massa magra<sup>21</sup>. No entanto, a pesquisa destes marcadores inflamatórios não é recomendada no diagnóstico e abordagem da fadiga no doente oncológico.

O papel destes marcadores no desenvolvimento da fadiga é de relevante importância. Como discutido mais à frente, os inibidores do TNF- $\alpha$  fazem parte de possíveis estratégias terapêuticas utilizadas no combate da fadiga no doente oncológico.

## 2) Disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal tem um papel importante a nível do sistema neuro-endócrino que controla as reações ao stress e regula numerosos processos do organismo, tais como: humor e emoções, armazenamento de energia e seu gasto e também o sistema imunitário.

Na presença de alterações no ritmo circadiano e stress psicológico ou físico, o hipotálamo produz o fator de libertação da corticotrofina (CRF) que, por sua vez, ativa a secreção da hormona adrenocorticotrópica (ACTH) a nível da hipófise. A ACTH é libertada na corrente sanguínea atuando a nível do córtex adrenal e promovendo a libertação de hormonas de stress, principalmente o cortisol<sup>22</sup>. Por sua vez, o cortisol tem um papel relevante a nível do metabolismo da energia e está envolvido na regulação do ciclo circadiano. Alterações na regulação deste eixo levam a variações no padrão do nível de cortisol.

Em adultos saudáveis, os níveis de cortisol aumentam após acordar apresentando um pico ao fim de 30 minutos e decrescem ao longo do dia registando-se os níveis mais baixos por volta da meia-noite. Através de um estudo realizado por *Schmidt et al*<sup>23</sup>, foi observado que doentes com cancro da mama não apresentavam o pico de cortisol aos 30 minutos após acordar, mantendo o mesmo nível de cortisol durante todo dia e que só no final do dia apresentavam uma diminuição mais lenta do que os indivíduos saudáveis. Estes doentes apresentavam portanto níveis mais altos de cortisol ao longo do dia. Estes achados correlacionavam-se com uma maior fadiga física, sugerindo que esta desregulação possa estar associada a um maior gasto energético, maior libertação de citocinas e outras moléculas pro-inflamatórias levando assim a um maior nível de fadiga física.

De notar que estes achados aplicam-se apenas à fadiga física e não à fadiga emocional ou cognitiva, o que pode levar a supor que estes diferentes tipos de fadiga constituam fenómenos diferentes com mecanismos patogénicos distintos.

Esta correlação entre os níveis de cortisol e fadiga também foi observada em outros dois estudos distintos, favorecendo a associação da ausência de decréscimo gradual dos níveis de cortisol durante o dia, a um aumento da fadiga em doentes com cancro da mama<sup>24, 25</sup>.

No entanto, é preciso ter em conta que a maioria destes doentes apresenta alterações a nível do padrão do sono e a nível psiquiátrico (ansiedade e depressão), que são também causa de interferência na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, e, consequentemente, alterações do nível de cortisol.

### 3) Alterações no sistema imune celular

O tratamento do cancro pode causar alterações prolongadas e pronunciadas no sistema imune celular.

*Franc et al* demonstraram que existem alterações na população de células T e na população de células dendríticas nos doentes que sobrevivem ao cancro da mama e que relatam fadiga persistente aliada a processos inflamatórios.

*Landmark-Høyvik et al*<sup>26</sup> demonstraram alterações mais globais no sistema imune celular, incluindo elevações na contagem dos leucócitos, linfócitos e neutrófilos entre os sobreviventes do cancro da mama.

No entanto estes efeitos não foram replicados de forma consistente<sup>27</sup>.

### 4) Desregulação do sistema nervoso autónómico

Num estudo conduzido por *Fagundes et al.*<sup>28</sup> é referido que as mulheres com cancro da mama com níveis mais elevados de fadiga apresentavam valores superiores de norepinefrina e diminuição da variabilidade do ritmo cardíaco do que as mulheres que relataram níveis inferiores de fadiga.

O estudo concluiu assim, que a fadiga está associada a um perfil autónómico mal adaptativo, caracterizado por um aumento da atividade simpática e uma diminuição da atividade parassimpática.

### 5) Reativação de infeções latentes

A reativação de vírus herpes latentes está relacionada com o incremento de processos inflamatórios através do aumento de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, e IL-10), estando estes processos relacionados com aumento da fadiga<sup>29</sup>.

Num estudo realizado por *Kuo et al.*<sup>30</sup> foi demonstrado que dentro do grupo de doentes oncológicos seropositivos para CMV, alguns sofreram reativação do vírus durante a quimioterapia. Esta reativação, tal como a do vírus herpes, leva ao aumento de processos inflamatórios e, conseqüentemente, ao aumento da fadiga. Este fenómeno é considerado raro em doentes com tumores sólidos sob quimioterapia convencional e, portanto, a terapêutica profilática não está recomendada.

Num estudo diferente, a correlação entre aumento do título de anticorpos anti-CMV e o aumento da fadiga também foi observada. No entanto este estudo teve como amostra apenas

doentes com cancro da mama recentemente diagnosticado, ainda sem contacto com terapia oncológica.<sup>31</sup>

A investigação de grupos mais amplos de doentes com cancros diferentes e sob diferentes tratamentos é necessária para confirmar o impacto da reativação de infeções latentes, pois ambos os estudos apresentavam limitações relativas à amostra. São necessários exames serológicos nestes doentes na suspeita de doença ativa que merece tratamento, sobretudo se severa.

## 6) Sintomas e distúrbios psiquiátricos

Estes sintomas tanto podem desencadear a fadiga como constituir uma manifestação da mesma. A depressão e a ansiedade são as duas co-morbilidades psiquiátricas que ocorrem com mais frequência em doentes com fadiga relacionada com o cancro. Os doentes que apresentam ambos os distúrbios tendem a demonstrar maior compromisso funcional do que os doentes com o mesmo nível de fadiga mas que não apresentam alterações psiquiátricas. Tal sugere que estas alterações são importantes alvos terapêuticos em todos os doentes oncológicos com fadiga.

As *guidelines* da American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomendam a utilização de grelhas de avaliação como método de rastreio para a depressão e ansiedade<sup>32, 33</sup>. Os doentes com resultados positivos em ambos os métodos de rastreio devem ser objeto de avaliação mais aprofundada. É relevante notar que a referenciação a profissionais de saúde mental pode ser importante para a avaliação adicional do doente bem como para uma abordagem multidisciplinar dos distúrbios psiquiátricos que acompanham a fadiga.

Como se pode verificar, existem diversos mecanismos propostos para o desenvolvimento da fadiga.

O mais consistentemente relatado através da literatura, e mais bem compreendido, é a ativação de vias inflamatórias (através de citocinas e outros moduladores). Estas vias inflamatórias são responsáveis por uma grande desregulação neuro-endócrina que culmina na perceção de fadiga por parte do doente.

Os restantes mecanismos foram relatados em diversos estudos, no entanto não foram consistentemente replicados em populações diferentes, ou seja, a maioria dos estudos envolvia doentes com um tipo de cancro específico e sob um tipo específico de tratamento.

Esta limitação nos estudos restringe na prática clínica a aplicação de potenciais métodos de diagnóstico e tratamento para a fadiga no doente oncológico.



## Fatores de risco

Como já foi referido, geralmente a fadiga aumenta ao longo do tratamento da doença oncológica resolvendo durante o ano seguinte ao tratamento. No entanto, verifica-se uma ampla variabilidade na forma como a fadiga é sentida antes, durante e após o tratamento, o que sugere que certos indivíduos são mais suscetíveis de desenvolver esta síndrome do que outros. A identificação dos fatores de risco é de extrema importância para a compreensão deste sintoma e tratamento dos doentes vulneráveis<sup>35</sup>.

### 1) Fatores de risco genéticos

Tendo em conta a evidência de que a inflamação tem um papel importante no início e persistência da fadiga, foram examinados fatores genéticos que podem ter uma influência pró-inflamatória. Foram estudados os genes IL1B, ILB6 e TNF- $\alpha$  pois, para além de influenciarem o processo inflamatório, parecem estar associados à fadiga relacionada com o cancro durante e após o tratamento<sup>35</sup>. Outros genes foram também alvo de estudo, tais como o IL1RN e o IL8.

Em estudos longitudinais de doentes submetidos a radioterapia, os polimorfismos nos genes TNF- $\alpha$  e ILB6 estavam associados a maior fadiga antes, durante e cerca de quatro meses após o tratamento<sup>36,37</sup>. Num pequeno estudo que incluía doentes com cancro da próstata submetidos a privação de androgénios, também foi realçada a associação entre aumento da fadiga e os polimorfismos acima descritos<sup>38</sup>.

Estudos realizados em sobreviventes de cancro da mama, revelaram que os polimorfismos nos genes TNF- $\alpha$ , IL6, ILB1 estavam associados a aumento da fadiga<sup>39,40</sup>.

Em dois estudos transversais efetuados em doentes com neoplasia maligna do pulmão foi demonstrada a associação entre os polimorfismos no gene IL8 e o aumento da fadiga antes do tratamento<sup>41</sup>, enquanto que os polimorfismos em IL1B e IL1RN estavam associados a um aumento da fadiga após o tratamento<sup>42</sup>.

Estes achados apoiam a hipótese de que os processos inflamatórios são importantes na fadiga relacionada com o cancro. No entanto, como a maioria destes estudos foi efetuada com amostras de reduzidas dimensões, é necessária a sua replicação.

## 2) Fatores de risco psicológicos e comportamentais

### i. Fadiga pré-tratamento

Segundo *E.Bower Julienne*, a fadiga pré-tratamento é o preditor mais forte e mais consistente de fadiga pós-tratamento<sup>35</sup>. Os doentes que relatam fadiga elevada antes da radio ou quimioterapia, também a relatam imediatamente após o termo do tratamento, durante o ano seguinte, e mesmo até dois anos e meio após<sup>43</sup>.

### ii. Depressão

Como já foi referido, a depressão e a fadiga estão fortemente relacionadas em doentes oncológicos e, desta forma, a depressão constitui um fator de risco de particular interesse.

A fadiga tanto se pode apresentar como um sintoma da depressão como precipitar a mesma. Existe evidência de que a depressão e a ansiedade pré-tratamento são preditores da fadiga relacionada com o cancro antes, durante e após o tratamento<sup>35</sup>. Antecedentes de distúrbio depressivo major (como também de tratamento de problemas mentais antes do diagnóstico de cancro) constituem igualmente um preditor de fadiga severa pós tratamento, que pode ser observada até 42 meses após a conclusão do mesmo<sup>44</sup>.

### iii. Sono

Sabe-se que alterações a nível do ritmo circadiano (muito comuns em doentes oncológicos, como já descrito) afetam a qualidade do sono, levando a fadiga<sup>45</sup>. Segundo um estudo conduzido por *Dhruva A, et al.*<sup>46</sup> em doentes com cancro da mama, os doentes que apresentavam alterações ou distúrbios do padrão de sono, relatavam, também, maior fadiga.

Num estudo distinto, doentes com cancro da próstata com altos níveis de distúrbio do sono referiam, igualmente, maior fadiga no início da radioterapia.

As alterações do sono foram consideradas um dos principais preditores de fadiga matinal nestes doentes<sup>47</sup>.

### iv. Atividade física, descondicionamento físico e índice de massa corporal

A diminuição da atividade física está relacionada com a fadiga no doente oncológico: os doentes que apresentam um maior grau de fadiga relatam níveis mais baixos de atividade física.

Num estudo em mulheres com cancro da mama, *Winters-stone et al.*<sup>48</sup> observaram que as doentes que apresentavam maior fraqueza muscular, maior proporção de massa gorda e menor nível de atividade física, exibiam maiores níveis de fadiga e, que todos estes fatores, constituíam preditores independentes de fadiga.

A diminuição nos níveis de atividade física pode levar a descondicionamento físico, o que dificulta as atividades quotidianas e promove o desenvolvimento de fadiga persistente.

#### v. Capacidade de reação

As respostas psicológicas face ao diagnóstico e ao tratamento do cancro podem também influenciar os sintomas de fadiga.

Num estudo publicado por *Jacobsen et al.*<sup>49</sup> os resultados vieram apoiar a hipótese de que uma maior “catastrofização” ou expectativas negativas acerca da doença constituem preditores de acentuado e persistente nível de fadiga que pode durar até 42 meses após a terapia em mulheres sob radioterapia para cancro da mama.

As expectativas e estratégias de *coping* negativas são, assim, um fator de risco para a fadiga pós-tratamento<sup>35</sup>.

### 3) Fatores de risco relacionados com a idade

Existem estudos contraditórios relativos ao efeito da idade na fadiga.

Através de um estudo, *Hamre et al.*<sup>50</sup> observaram uma relação entre níveis mais altos de fadiga e idade mais avançada dos doentes. Já *Fagundes et al.*<sup>28</sup> não demonstraram qualquer relação entre graus de fadiga e diferentes faixas etárias.

Diversos estudos indicam que os doentes mais jovens registam mais fadiga possivelmente devido ao facto de receberem terapia mais agressiva, de apresentarem entre si uma maior discrepância no nível esperado de fadiga, ou ainda devido ao facto de existirem níveis mais elevados de saúde e de energia pré-diagnóstico.

Será necessária mais investigação nesta área para determinar se existe ou não uma relação entre idade e a fadiga<sup>51</sup>.

## Rastreio e Diagnóstico

Segundo as *guidelines* da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) , o esquema geral do algoritmo de abordagem da fadiga divide-se em quatro fases: rastreio, avaliação primária, intervenção e reavaliação.

- Rastreio: é recomendado que a todos os doentes oncológicos seja efetuado o rastreio da fadiga na primeira consulta, em intervalos apropriados durante o tratamento oncológico e sempre que clinicamente indicado. Estas *guidelines* sugerem inicialmente o uso de uma escala simples de intensidade de 0 a 10 (sendo 0 a inexistência de fadiga e 10 o nível máximo de fadiga alguma vez sentida). No entanto, o rastreio não é sistemático e eficaz na maioria dos cuidados primários. Os doentes muitas vezes têm receio que o tratamento seja alterado devido à presença da fadiga e acabam por aceitar este sintoma ou evitam queixar-se para não darem sinais de fraqueza. Muitas vezes o clínico não menciona a fadiga como um provável efeito lateral e também não reconhece que se trata de um problema incapacitante para o doente.
- Fase de avaliação primária: quando a fadiga é considerada moderada a severa (pontos superiores a 4 em 10 de intensidade) é necessário realizar uma história clínica e um exame físico mais direcionados. É fundamental avaliar se a fadiga está ou não relacionada com uma recorrência do cancro nos doentes assumidos como livres da doença, ou se está relacionada com uma progressão nos doentes com cancro. Nesta fase, serão também avaliados sintomas concomitantes com a fadiga assim como fatores contribuintes, tais como dor, distúrbios psiquiátricos, má qualidade do sono, anemia e desequilíbrio nutricional; muitos destes fatores precipitam ou estão associados à fadiga no doente oncológico, devendo ser excluídos ou tratados, a fim de se poder confirmar se se trata de fadiga derivada exclusivamente do tumor ou do tratamento do mesmo.
- Intervenção: a intervenção nestes doentes passa por medidas não farmacológicas e farmacológicas, que serão analisadas posteriormente na presente revisão.
- Reavaliação: como, a fadiga pode aparecer em diferentes fases ao longo do curso da doença oncológica e do tratamento, serão necessárias avaliações seriadas do doente.

Durante a última década, o interesse na fadiga no doente oncológico tem vindo a aumentar e, por isso, diversos métodos de avaliação têm sido desenvolvidos<sup>52</sup>. A fadiga no doente oncológico pode ser medida através de escalas unidimensionais ou multidimensionais.

As escalas unidimensionais (ex: Brief Fatigue Inventory) focam-se apenas nos sintomas físicos da fadiga, enquanto as multidimensionais (ex: Multidimensional Fatigue Inventory) envolvem aspetos físicos, emocionais e cognitivos.

A maioria dos questionários usados utiliza uma abordagem multidimensional, o que confirma o pressuposto de que a fadiga relacionada com o cancro é uma síndrome multifacetada e não apenas um sintoma.

Grande parte das escalas aborda a intensidade do sintoma e, adicionalmente, algumas abordam as interferências com a vida diária ou a qualidade de vida.

Geralmente, há uma série de critérios-chave psicométricos a serem cumpridos na avaliação da fadiga, de forma a garantir resultados com significado. No entanto, nem todas as escalas para a avaliação da fadiga atendem a esses requisitos<sup>53</sup>.

### **Escalas unidimensionais**

- Brief Fatigue Inventory (figura 3): questionário com nove itens utilizado para uma população com diferentes tipos cancro. É um instrumento fiável que permite a avaliação rápida do nível de fadiga em doentes oncológicos.

Tendo em conta que ainda não foi validado, apenas poderá ser utilizado para rastreio dos doentes com fadiga severa<sup>54</sup>;

- The Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue (figura 4) escala de 13 itens que faz parte do grupo de questionários do Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT).

Tem sido especialmente usada como medida de avaliação para a fadiga no doente oncológico em estudos intervencionais<sup>55</sup>;

- Fatigue Severity Scale: questionário também de 9 itens que foi inicialmente validado numa população portadora de doença crónica. Escala muito utilizada em doenças neurológicas e na fadiga crónica, mas com uso limitado em doentes oncológicos.

Apesar de ter sido usada em certos estudos, não é recomendada para avaliação da fadiga relacionada com o cancro.

**Brief Fatigue Inventory**

Date: \_\_\_\_\_ Time: \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_  
Last
First
Middle initial

Throughout our lives, most of us have times when we feel very tired or fatigued. Have you felt unusually tired or fatigued in the past week? Yes \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

1. Please rate your fatigue (weariness, tiredness) by circling the one number that best describes your fatigue right now.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No fatigue										As bad as you can imagine

2. Please rate your fatigue (weariness, tiredness) by circling the one number that best describes your usual level of fatigue during the past 24 hours.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No fatigue										As bad as you can imagine

3. Please rate your fatigue (weariness, tiredness) by circling the one number that best describes your worst level of fatigue during the past 24 hours.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No fatigue										As bad as you can imagine

4. Circle the one number that describes how, during the past 24 hours, fatigue has interfered with you:

A. General activity

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Does not interfere										Completely interferes

B. Mood

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Does not interfere										Completely interferes

C. Walking ability

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Does not interfere										Completely interferes

D. Normal work (includes work outside the home and daily chores at home)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Does not interfere										Completely interferes

E. Relations with other people

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Does not interfere										Completely interferes

F. Enjoyment of life

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Does not interfere										Completely interferes

**Figura 3.** Brief Fatigue Inventory. Fonte: <sup>54</sup>

**FACIT Fatigue Scale (Version 4)**

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. **Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

	Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
I feel fatigued .....	0	1	2	3	4
I feel weak all over .....	0	1	2	3	4
I feel listless ("washed out") .....	0	1	2	3	4
I feel tired .....	0	1	2	3	4
I have trouble <u>starting</u> things because I am tired .....	0	1	2	3	4
I have trouble <u>finishing</u> things because I am tired .....	0	1	2	3	4
I have energy .....	0	1	2	3	4
I am able to do my usual activities .....	0	1	2	3	4
I need to sleep during the day .....	0	1	2	3	4
I am too tired to eat .....	0	1	2	3	4
I need help doing my usual activities .....	0	1	2	3	4
I am frustrated by being too tired to do the things I want to do .....	0	1	2	3	4
I have to limit my social activity because I am tired .....	0	1	2	3	4

**Figura 4.** Funcional Assessment of Cancer Therapy Fatigue. Fonte: <sup>56</sup>

**Escalas multidimensionais**

- Multidimensional Fatigue Inventory (figura 5): escala com 20 itens englobando as seguintes componentes da fadiga: fadiga no geral, fadiga física, fadiga mental, diminuição da motivação e diminuição da atividade.  
Desenvolvida com vista à avaliação da fadiga do doente oncológico e usada em diversos estudos<sup>57</sup>;
- Multidimensional Assessment of Fatigue: escala com 16 itens que foi inicialmente validada em doentes com artrite reumatoide. Pouco validada em doentes oncológicos. São necessários mais estudos para poder ser recomendada;

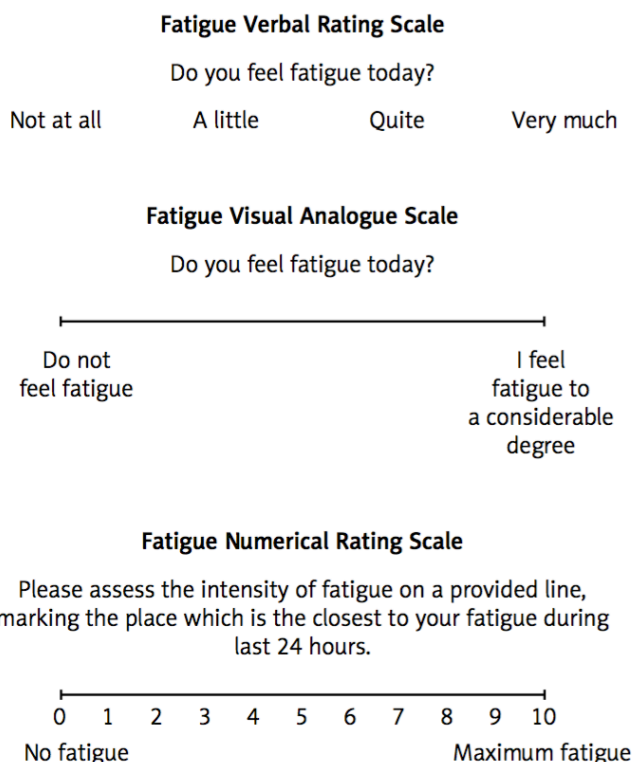
- Chadler Fatigue Scale: escala com 11 itens que foi inicialmente validada no âmbito da medicina interna. É amplamente usada na investigação da síndrome de fadiga crónica. É de fácil utilização e aborda os aspetos físicos e mentais da fadiga. O seu uso em estudos populacionais permite uma comparação com a população oncológica.

<b>1. I feel fit</b>	yes, that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no, that is not true
<b>2. Physically I feel only able to do a little</b>	yes, that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no, that is not true
<b>3. I feel very active</b>	yes, that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no, that is not true
<b>4. I am not up to much</b>	yes, that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no, that is not true
<b>5. Thinking requires effort</b>	yes, that is true	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	no, that is not true

**Figura 5.** Exemplos de alguns itens incluídos no Multidimensional Fatigue Inventory. Fonte: 57

A intensidade da fadiga pode ser também avaliada através de escalas lineares analógicas unidimensionais, como por exemplo, a *Verbal Rating Scale* (VRS), a *Visual Analogue Scale* (VAS) e a *Numerical Rating Scale* (NRS) (figura 6)<sup>27</sup>. Estas escalas servem como um instrumento de medida para avaliar características subjetivas que não podem ser medidas diretamente.





**Figura 6.** Escala usada para avaliar a intensidade da fadiga na população geral. Fonte: 27

Não obstante a existência de diversas armas para rastreo e diagnóstico da fadiga, é essencial o isolamento da fadiga como manifestação apenas da doença ou tratamento oncológico. Será necessário identificar e tratar todas as causas modificáveis de fadiga (ex: alterações eletrolíticas, alterações do padrão do sono).

Para concluir, apesar de existirem tanto pontos fortes como fracos nos diversos métodos de avaliação, não existe nenhuma recomendação sobre qual será o mais apropriado. O método a usar pelo clínico será ditado sobretudo pelo contexto geral em que o doente se insere<sup>53</sup>.

Dado que tanto o rastreio como a monitorização da fadiga ao longo do tratamento (e após a conclusão do mesmo) são fundamentais para a compreensão e abordagem desta síndrome, é fundamental sensibilizar os profissionais de saúde para o impacto da fadiga na qualidade de vida do doente oncológico, e para a importância de implementar normas e recomendações de avaliação e abordagem da fadiga no doente oncológico.

Como a maioria dos estudos utiliza diferentes formas de abordagem e diferentes escalas, seria também importante que a implementação de estudos prospectivos com registos uniformizados por forma a permitir obter resultados mais concretos e reprodutíveis.

## Tratamento

### 1) Tratamento não farmacológico

Sendo a fadiga um problema cada vez mais prevalente no doente oncológico, foram propostas várias armas terapêuticas, tanto farmacológicas como não farmacológicas. No entanto, como se trata de uma etiologia multifatorial não existe nenhum tratamento *gold-standard*.

Ao examinar a questão da fadiga não pode ser posta de parte a abordagem do doente como um todo e por isso é sempre necessário ter em conta os outros sintomas que apresenta, tais como náusea, vômitos e dor. É necessária a monitorização e tratamento protocolado destes sintomas podendo mesmo revelar-se indispensável a referência a outros cuidados de saúde. Foi demonstrada que esta abordagem global apresenta resultados positivos na diminuição da fadiga e aumento da qualidade de vida <sup>58</sup>.

Nesta secção serão abordadas diversas estratégias terapêuticas que mostraram ser benéficas na redução da fadiga no doente oncológico.

#### i. Informação e educação

Para auxiliar o doente a compreender a natureza da fadiga como um resultado da doença oncológica e do seu tratamento, é necessário insistir na sua educação e informação.

Neste tipo de intervenção são transmitidos aos doentes conhecimentos relativos às causas potenciais da fadiga, explicando que se trata de um problema multifatorial<sup>53</sup> passível de intervenção por parte da equipa responsável pela orientação do doente, e contrariando a ideia de se tratar de uma consequência incontornável da doença oncológica ou dos seus tratamentos.

Os doentes são aconselhados a planear as atividades da vida diária de acordo com a fadiga, dando prioridade às mais importantes e adiando as menos importantes para aprender a lidar com as restrições impostas por esta síndrome <sup>59</sup>.

## ii. Exercício físico

Existem numerosos estudos e revisões bibliográficas sobre o efeito do exercício físico na fadiga relacionada com o cancro. A maioria revela uma associação positiva, visto que o exercício físico diminui diversos efeitos laterais do tratamento do cancro (e da própria doença oncológica em si) podendo proporcionar consideráveis efeitos benéficos tanto a curto como a longo prazo na redução da fadiga relacionada com o cancro.

Dado que a diminuição da atividade física, o aumento da massa gorda e a diminuição da massa magra são fatores de risco para a fadiga, o exercício físico reduz o efeito destes fatores, ao aumentar o nível de massa magra e diminuir o nível de massa gorda.

Numa meta-análise de diversos estudos sobre o efeito do exercício físico na fadiga foi demonstrado que, em comparação com os cuidados convencionais, o exercício-físico melhora a fadiga relacionada com o cancro<sup>60</sup>. De notar que muitos estudos englobados nesta meta-análise incluíam doentes sob quimioterapia ativa, o que vem corroborar o pressuposto de que a introdução de exercício físico, não só antes como também durante o tratamento oncológico, melhora a fadiga<sup>61</sup>.

Foi constatado também que o efeito do exercício físico na fadiga pode variar consoante o tipo de cancro, sendo que doentes com tumores sólidos beneficiam mais do exercício físico<sup>62</sup>.

No final de um estudo em doentes com cancro da mama, verificou-se que a maioria dos doentes do grupo que participou num programa de exercício físico sob monitorização médica conseguiu passar, em média, uma hora do dia a realizar atividades da vida diária, tal como caminhar, executar tarefas domésticas e atividades de lazer, enquanto o grupo de controlo permaneceu no nível basal de atividade (sedentária).

Foi também demonstrado que o exercício físico apresenta mais benefícios se for recomendado e monitorizado pelo oncologista, em comparação com a prática usual de referência a um profissional de desporto. Ou seja, verifica-se uma maior adesão a este tipo de tratamento se forem utilizados serviços e profissionais com os quais o doente já está envolvido<sup>63</sup>.

Relativamente ao tipo de exercício físico, os estudos são um pouco divergentes.

A maioria dos estudos defende que o tipo de exercício com maior benefício para estes doentes se centraliza em atividades aeróbicas. Uma meta-análise publicada por *Cramp and Bryon-Daniel* concluiu que a atividade física aeróbica está estatisticamente associada a um benefício para o doente que sofre de fadiga.

Contudo, de acordo com *Cramp F et al.*, um treino de resistência ou intervenções corpóreas de baixa intensidade não estão estatisticamente associados a um efeito benéfico<sup>64</sup>.

Já outros estudos revelam que a atividade física aeróbica acompanhada de exercícios de resistência pode ser benéfica na abordagem da fadiga no doente oncológico<sup>65,66</sup>.

Também foi defendido que não existe diferença relativamente ao tipo de atividade física realizada, ou seja, o exercício físico, por si só e independentemente da modalidade, diminui a fadiga<sup>62</sup>.

As *guidelines* da American College of Sports Medicine (ACSM) recomendam que os doentes com cancro e os sobreviventes participem em programas de atividade física aeróbica de intensidade moderada de pelo menos 150 minutos por semana<sup>67</sup>.

### iii. Intervenções psicossociais

Tendo em conta que o sofrimento emocional, muito comum neste grupo de doentes, está altamente relacionado com a fadiga, as intervenções e o apoio psicológicos focalizam-se em estratégias de reforço da capacidade de reação para permitir ao doente gerir a ansiedade, a depressão e o sofrimento emocional. Existe uma vasta literatura que avalia as intervenções psicossociais em doentes oncológicos e sobreviventes, e muitos dos estudos incluem avaliações da fadiga.

Algumas técnicas passam pela hipnose, relaxamento e meditação, o que diminui a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal<sup>68</sup> que, como já descrito anteriormente, tem implicações no desenvolvimento da fadiga.

Num grupo de doentes que, após tratamento para cancro da mama, receberam apoio psicossocial através de um vídeo (onde eram abordadas formas de lidar com a fadiga e onde os doentes eram incentivados a aceitar a doença de uma forma mais positiva), foi demonstrado um aumento da vitalidade (aumento da energia e diminuição da fadiga). Estas alterações foram ainda mais marcadas em doentes que se sentiam menos preparados para enfrentar esta nova fase pós-tratamento. Os doentes continuaram a apresentar alterações positivas até 12 meses após o início da intervenção psicossocial<sup>69</sup>.

Outro estudo conduzido com uma amostra de doentes com vários tipos de cancros sob quimioterapia, revelou que intervenções individualizadas focalizadas nos pensamentos relacionados com a fadiga proporcionaram grandes melhorias deste sintoma um mês após o tratamento, em comparação com doentes a quem não foi oferecido este tipo de intervenção<sup>70</sup>.

Numa revisão sistemática, *Julienne E. Bower*<sup>35</sup> constatou que apenas dois estudos sobre intervenção psicossocial em doentes oncológicos utilizaram a fadiga como critério de inclusão. Em ambos os estudos, os sobreviventes da doença oncológica relataram fadiga moderada a severa. Num estudo de *Gielissen et al.*<sup>71</sup> a terapia centralizou-se nos fatores perpetuantes da fadiga persistente, incluindo o medo de recorrência da doença, as alterações do padrão do sono e alterações do padrão basal de atividade do doente. Os autores

constatarem que se registou uma diminuição significativa da fadiga no grupo de intervenção em comparação com o grupo de controlo.

*Yun et al.*<sup>72</sup> forneceram a um grupo de doentes um programa com informações relativas à fadiga relacionada com o cancro, conservação de energia, atividade física, cuidados com o sono, nutrição e controlo da dor. Os resultados revelaram igualmente uma diminuição da fadiga no grupo de intervenção em comparação com o grupo de controlo.

#### iv. Nutrição

Muitos doentes com cancro apresentam alterações no estado nutricional, contribuindo para a fadiga. Visto que tanto a doença oncológica como o tratamento podem interferir com o aporte nutricional, estes doentes devem ser referenciados a consultas de nutrição para a abordagem das deficiências nutricionais que resultam de anorexia, diarreia, náusea e vômito. A hidratação e um equilíbrio de eletrólitos adequado constituem também elementos essenciais para a prevenção e tratamento da fadiga<sup>145</sup>.

#### v. Terapia do sono

Os doentes oncológicos apresentam alterações a nível do padrão do sono, o que pode precipitar ou exacerbar a fadiga. Tanto a insónia como a hipersónia são comuns. Existem diversos tipos de intervenções não farmacológicas tais como: terapias cognitivo-comportamentais, terapias complementares, educação e informação psicológica e terapias relacionadas com o exercício. Estas intervenções têm estado associadas a redução da fadiga nestes doentes<sup>73</sup>.

## 2) Tratamento Farmacológico

Como já descrito anteriormente, devem ser excluídos e tratados fatores precipitantes e exacerbadores da fadiga, tais como dor, anemia e angústia emocional. As alterações do padrão do sono, défices nutricionais e outras co-morbilidades devem também ser objeto de intervenção antes de se abordar a fadiga com origem exclusivamente na doença oncológica e no seu tratamento.

#### i. Modafinil

Em alguns estudos, o fármaco modafinil, usado para o tratamento de narcolepsia, mostrou-se eficaz no tratamento da fadiga relacionada com o cancro. No entanto, uma análise sistemática concluiu que este fármaco não pode ser recomendado como uma terapêutica para esta síndrome devido às limitações da maioria dos estudos.

Um estudo mais recente por *Jean-Pierre et al*, o modafinil mostrou efeitos significativos em doentes com fadiga severa e numa fase inicial do tratamento, não sendo eficaz em doentes com fadiga moderada ou leve<sup>53</sup>.

## ii. Infliximab e Etanercept

O infliximab e o etanercept também foram investigados como potenciais armas terapêuticas contra a fadiga no doente oncológico. O primeiro é um anticorpo monoclonal biológico que atua contra o TNF- $\alpha$  e o segundo um inibidor desta citocina. Como já foi descrito anteriormente, o TNF- $\alpha$  é uma citocina importante no desenvolvimento de respostas inflamatórias implicadas na fadiga.

No entanto, os estudos também não foram concludentes. Observaram-se benefícios num pequeno coorte de pacientes num grupo de estudo a receber infliximab. No entanto dada a reduzida dimensão da amostra este estudo não tem significado estatístico<sup>74</sup>. Noutro estudo, doentes que estavam sob quimioterapia intensiva (alta dose) e que receberam etanercept, relataram menos fadiga comparativamente a doentes sob quimioterapia não-intensiva. Estes achados são promissores no que toca a abordagem da fadiga no doente sob quimioterapia intensiva pois permite uma melhor tolerância à mesma, aumentando a sua eficácia<sup>75</sup>.

São necessários mais estudos para se poder ou não estabelecer o benefício comprovado destes fármacos. A sua reduzida eficácia pode advir do facto de existirem diversos mediadores inflamatórios implicados na fadiga, deixando em aberto a possibilidade de serem efetuados estudos de outros fármacos com alvo em diferentes mediadores.

## iii. Suplementos

Apesar do interesse nos suplementos (ginseng, L-carnitina e coenzima 10) para o tratamento da fadiga, são poucos os ensaios clínicos controlados que examinaram a eficácia destes agentes na fadiga relacionada com o cancro.

Um estudo examinou a eficácia da L-carnitina em doentes com fadiga que, na sua maioria, se encontrava sob tratamento ativo. Durante 4 semanas de uso da L-carnitina, não houve

evidência de que fosse mais eficaz do que o placebo na melhoria da fadiga pois esta aumentou tanto no grupo a receber o suplemento como no grupo a receber placebo<sup>76</sup>.

O estudo relativo ao uso coenzima 10 (Q19) também não mostrou qualquer eficácia em doentes oncológicos<sup>77</sup>

Em contraste, outro estudo mostrou a eficácia do ginseng americano em doentes com fadiga relacionada com o cancro, sobretudo naqueles que estavam sob terapia oncológica ativa<sup>35</sup>.

#### iv. Metilfenidato

O metilfenidato (estimulante leve do sistema nervoso central) mostrou efeitos controversos no tratamento da fadiga no doente oncológico. Estes diferentes efeitos levam a pensar na hipótese de a eficácia deste fármaco poder depender da dose administrada, do tipo e estágio de cancro e da fase do tratamento. Devido a estas premissas, a administração de metilfenidato não é considerada uma estratégia terapêutica *standard* no tratamento da fadiga relacionada com o cancro.

Em doentes após quimioterapia, que sofriam sobretudo de fadiga severa de longa duração, o metilfenidato revelou alguns efeitos benéficos. Entre os efeitos laterais destes fármacos podem citar-se: vertigem, aumento da pressão arterial e xerostomia<sup>78</sup>.

Uma meta-análise atualizada incluiu cinco ensaios controlados randomizados de psicostimulantes, na sua maioria conduzidos em pacientes com doença avançada e que usaram metilfenidato. No geral, os resultados sugeriram que os psicostimulantes eram mais eficazes do que o placebo na melhoria da fadiga, mas apenas um estudo apresentou um efeito terapêutico estatisticamente significativo<sup>79</sup>.

Noutros estudos esta eficácia não foi comprovada pois, apesar de ter sido demonstrada uma diminuição da fadiga, não foram observadas diferenças significativas entre o grupo de doentes a receber o fármaco e o grupo de controlo a receber placebo<sup>80, 81</sup>.

#### v. Corticoides

Vários estudos comprovaram a eficácia dos corticosteroides (prednisona e dexametasona) no alívio da fadiga, melhorando assim a qualidade de vida.

Num estudo, observou-se que 99% das instituições analisadas utilizavam corticosteroides como tratamento para a fadiga e que os doentes em que estes eram utilizados

eram doentes terminais. A razão pela qual as restantes instituições (1%) não utilizavam os corticosteroides era a sua eficácia diminuída. No entanto, apesar de eficazes, estes fármacos estão associados a uma elevada taxa de efeitos laterais, tais como hiperglicemia, insónia e candidíase oral<sup>82</sup>.

Noutro estudo demonstrou-se que a dexametasona foi eficaz em comparação com placebo para o tratamento da fadiga no doente oncológico. Os autores propõem que esta melhoria se deve aos efeitos periféricos dos corticosteroides a nível das citocinas pro-inflamatórias. Mais estudos serão necessários para avaliar o efeito dos corticoides a nível dos mediadores inflamatórios capazes de induzir fadiga no doente oncológico<sup>83</sup>.

De notar que, devido aos efeitos laterais a longo prazo destes fármacos, só devem ser usados em doentes em fase terminal, de modo a que o tratamento seja de curto prazo.

Relativamente ao tratamento farmacológico da fadiga do doente oncológico as *guidelines* da NCCN recomendam a utilização de psicostimulantes (metilfenidado) durante a fase de tratamento ativa e durante a fase pós-tratamento e o uso de corticosteroides (prednisona ou dexametasona) no doente em fase terminal. Apesar do megestrol ser um fármaco amplamente usado em doentes oncológicos que sofrem de síndrome de anorexia-caquexia, a NCCN não recomenda o uso deste fármaco para o tratamento da fadiga no doente oncológico.



## Discussão

Dada a sua prevalência e severidade, a fadiga no doente oncológico é um sintoma que deve ser considerado em todos os doentes oncológicos a receber ou não terapia. No entanto, tal não tem vindo a acontecer sendo que tanto o doente como o clínico muitas vezes aceitam este sintoma como parte natural da doença. Será necessária uma maior sensibilização do doente por parte do clínico, mas em primeiro lugar é fundamental assegurar que o próprio clínico esteja devidamente consciente da importância desta problemática.

É sempre fundamental seguir uma abordagem global do doente, tentando excluir todos os fatores de risco potenciais da fadiga de forma a poder tratar os modificáveis. Tal permitirá isolar a fadiga exclusivamente relacionada com o cancro e o seu tratamento de forma a poder ser definida uma estratégia terapêutica mais direcionada e eficaz.

A informação sobre a avaliação e tratamento da fadiga é vasta e diversificada, não existindo, no entanto, normas extensamente implementadas. Numerosos estudos foram realizados em amostras de doentes selecionados (com um só tipo de cancro ou sob tratamentos oncológicos específicos), não sendo claros os benefícios para toda a população oncológica. Seria de extrema importância a elaboração de normas e a avaliação do seu benefício através de ensaios prospetivos, de modo a definir estratégias de abordagem uniformizadas e aplicáveis a todo o tipo de doentes oncológicos que sofram deste sintoma.

No que diz respeito ao tratamento da fadiga relacionada com o cancro, os tratamentos não farmacológicos apresentam benefícios para os doentes e são desprovidos de efeitos laterais e, por isso, a sua implementação devia ser universal para todos estes doentes. Já relativamente ao tratamento farmacológico, não existe consenso sobre qual a estratégia mais eficaz ou benéfica, o que se deve sobretudo ao facto de a maioria dos estudos ter sido realizada em amostras específicas de doentes não podendo realizar-se, assim, uma extrapolação para toda a população oncológica. Um elevado número de fármacos parece ser promissor, no entanto, caem em desuso ou são “esquecidos” não sendo alvo de pesquisas posteriores. As *guidelines* da NCCN revelam preferência por certos tratamentos, contudo não existe nenhuma recomendação específica.

Por conseguinte, são necessários mais ensaios e estudos prospetivos que possam ser replicáveis em toda a população oncológica de forma a serem estabelecidas estratégias terapêuticas concretas e com benefício comprovado.

## Agradecimentos

*À Dra. Cristina Marinho, por ter aceite a orientação científica deste trabalho, bem como por toda a ajuda e disponibilidade prestadas ao longo de todo o trabalho.*

*À minha mãe, ao meu padrasto e ao Pedro pelo apoio e carinho incondicionais.*

## Bibliografia

1. Wang XS, Zhao F, Fisch MJ, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe fatigue: A multicenter study in cancer patients and survivors. *Cancer*. 2014;120(3):425-432. doi:10.1002/cncr.28434.
2. Lawrence DP, Kupelnick B MK et al. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Insistute*. 2004;32:40-50.
3. PB J. Assessment Of Fatigue In Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2004;32:93-97.
4. Borneman T, Koczywas M, Sun VCY, Piper BF, Uman G, Ferrell B. Reducing Patient Barriers to Pain and Fatigue Management. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(3):486-501. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.08.007.
5. Wagner LI, Cella D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *Br J Cancer*. 2004;91(5):822-828. doi:10.1038/sj.bjc.6602012.
6. Henry DH, Viswanathan HN, Elkin EP, Traina S, Wade S, Cella D. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: Results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Support Care Cancer*. 2008;16(7):791-801. doi:10.1007/s00520-007-0380-2.
7. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-Related Fatigue: Prevalence of Proposed Diagnostic Criteria in a United States Sample of Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3385-3391. <http://jco.ascopubs.org/content/19/14/3385.full.pdf>.
8. Stone P, Richards M, Hern R a, Hardy J. Original article volunteers without cancer. *Ann Oncol*. 2000:561-567.
9. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist*. 2007;12 Suppl 1(suppl 1):4-10. doi:10.1634/theoncologist.12-S1-4.
10. Irvine D, Vincent L, Graydon JE, Bubela N, Thompson L. The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy. A comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. *Cancer Nurs*. 1994;17(5):367-378. doi:10.1097/00002820-199410000-00001.
11. Hickok JT, Morrow GR, Roscoe JA, Mustian K, Okunieff P. Occurrence, severity, and longitudinal course of twelve common symptoms in 1129 consecutive patients during radiotherapy for cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2005;30(5):433-442. doi:10.1016/j.jpainsymman.2005.04.012.
12. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in

- breast cancer survivors: Occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol*. 2000;18(4):743-753.
13. Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, Munster P, Jacobsen PB. Utility of a cognitive-behavioral model to predict fatigue following breast cancer treatment. *Health Psychol*. 2007;26(4):464-472. doi:10.1037/0278-6133.26.4.464.
14. Mitchell SA. Cancer-Related Fatigue: State of the Science. *PM&R*. 2010;2(5):364-383. doi:10.1016/j.pmrj.2010.03.024.
15. Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer*. 2003;97(11):2919-2925. doi:10.1002/cncr.11382.
16. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):137-162. doi:10.1038/npp.2011.205.
17. Aggarwal BB, Vijayalekshmi R V., Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: Short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res*. 2009;15(2):425-430. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0149.
18. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue: Consequences and mechanisms. *Lancet Oncol*. 2003;4(9):529-536. doi:10.1016/S1470-2045(03)01191-4.
19. Zhu C-B, Blakely RD, Hewlett W a. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(10):2121-2131. doi:10.1038/sj.npp.1301029.
20. Morrow GR, Andrews PLR, Hickok JT, Roscoe J a, Matteson S. Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer*. 2002;10:389-398. doi:10.1007/s005200100293.
21. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Cytokines as mediators and targets for cancer cachexia. *Cancer Treat Res*. 2006;130:199-217.
22. Spiga F, Walker JJ, Terry JR, Lightman SL. HPA axis-rhythms. *Compr Physiol*. 2014;4(3):1273-1298. doi:10.1002/cphy.c140003.
23. Schmidt ME, Semik J, Habermann N, Wiskemann J, Ulrich CM, Steindorf K. Cancer-related fatigue shows a stable association with diurnal cortisol dysregulation in breast cancer patients. *Brain Behav Immun*. 2016;52:98-105. doi:10.1016/j.bbi.2015.10.005.
24. Bower JE, Ganz PA, Dickerson SS, Petersen L, Aziz N, Fahey JL. Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(1):92-100. doi:10.1016/j.psyneuen.2004.06.003.
25. Tell D, Mathews HL, Janusek LW. Day-to-day dynamics of associations between sleep,

- napping, fatigue, and the cortisol diurnal rhythm in women diagnosed as having breast cancer. *Psychosom Med*. 2014;76(7):519-528. doi:10.1097/PSY.0000000000000097.
26. Landmark-Høyvik H, Reinertsen K V, Loge JH, Fosså SD, Børresen-Dale a L, Dumeaux V. Alterations of gene expression in blood cells associated with chronic fatigue in breast cancer survivors. *Pharmacogenomics J*. 2009;9(5):333-340. doi:10.1038/tpj.2009.27.
27. Franc M, Michalski B, Kuczerawy I, Szuta J, Skrzypulec-Plinta V. Cancer related fatigue syndrome in neoplastic diseases. *Menopausal Rev*. 2014;13(6):352-355. doi:10.5114/pm.2014.47989.
28. Fagundes CP, Murray DM, Hwang BS, et al. Sympathetic and parasympathetic activity in cancer-related fatigue: More evidence for a physiological substrate in cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(8):1137-1147. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.02.005.
29. Glaser R, Padgett DA, Litsky ML, et al. Stress-associated changes in the steady-state expression of latent Epstein-Barr virus: Implications for chronic fatigue syndrome and cancer. *Brain Behav Immun*. 2005;19(2):91-103. doi:10.1016/j.bbi.2004.09.001.
30. Kuo CP, Wu CL, Ho HT, Chen CG, Liu SI, Lu YT. Detection of cytomegalovirus reactivation in cancer patients receiving chemotherapy. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(3):221-227. doi:10.1111/j.1469-0691.2007.01895.x.
31. Fagundes CP, Glaser R, Alfano CM, et al. Fatigue and herpesvirus latency in women newly diagnosed with breast cancer. *Brain Behav Immun*. 2012;26(3):394-400. doi:10.1016/j.bbi.2011.09.014.
32. Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1605-1619. doi:10.1200/JCO.2013.52.4611.
33. Kroenke K, Spitzer RL WJ. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16:606-613.
34. RL S, K K, JB W, B L. - A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166:1092-1097.
35. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(10):597-609. doi:10.1038/nrclinonc.2014.127.
36. Aouizerat BE, Dodd M, Lee K, et al. Preliminary evidence of a genetic association between tumor necrosis factor alpha and the severity of sleep disturbance and morning fatigue. *Biol Res Nurs*. 2009;11(1):27-41. doi:10.1177/1099800409333871.
37. Miaskowski C, Dodd M, Lee K, et al. Preliminary evidence of an association between a functional interleukin-6 polymorphism and fatigue and sleep disturbance in oncology patients and their family caregivers. *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(4):531-544.

- <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-77957763039&partnerID=40&md5=9c36a1ab5dd452ce54ca1009b94fea69>.
38. Jim HSL, Park JY, Permuth-Wey J, et al. Genetic predictors of fatigue in prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy: Preliminary findings. *Brain Behav Immun*. 2012;26(7):1030-1036. doi:10.1016/j.bbi.2012.03.001.
  39. Collado-Hidalgo A, Bower JE, Ganz PA, Irwin MR, Cole SW. Cytokine gene polymorphisms and fatigue in breast cancer survivors: Early findings. *Brain Behav Immun*. 2008;22(8):1197-1200. doi:10.1016/j.bbi.2008.05.009.
  40. Bower JE, Ganz PA, Irwin MR, Castellon S, Arevalo J, Cole SW. Cytokine genetic variations and fatigue among patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(13):1656-1661. doi:10.1200/JCO.2012.46.2143.
  41. Reyes-Gibby CC, Wang J, Spitz M, Wu X, Yennurajalingam S, Shete S. Genetic variations in interleukin-8 and interleukin-10 are associated with pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(2):161-172. doi:10.1016/j.jpainsymman.2012.07.019.
  42. Rausch SM, Clark MM, Patten C, et al. Relationship between cytokine gene single nucleotide polymorphisms and symptom burden and quality of life in lung cancer survivors. *Cancer*. 2010;116(17):4103-4113. doi:10.1002/cncr.25255.
  43. Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, Keller M, Busch R, Molls M. Fatigue in patients with adjuvant radiation therapy for breast cancer: long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(6):327-333.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15007642](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15007642).
  44. Andrykowski MA, Donovan KA, Laronga C, Jacobsen PB. Prevalence, predictors, and characteristics of off-treatment fatigue in breast cancer survivors. *Cancer*. 2010;116(24):5740-5748. doi:10.1002/cncr.25294.
  45. Ancoli-Israel S, Moore PJ, Jones V. The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: A review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2001;10(4):245-255. doi:10.1046/j.1365-2354.2001.00263.x.
  46. Dhruva A, Dodd M, Paul SM, Cooper BA, Lee K, West C, Aouizerat BE, Swift PS, Wara W MC. Trajectories of fatigue in patients with breast cancer before, during, and after radiation therapy. *Cancer Nurs*. 2010;33(3):201-212. doi:10.1097/NCC.0b013e3181c75f2a.
  47. Miaskowski C, Paul SM, Cooper BA, et al. Trajectories of Fatigue in Men with Prostate Cancer Before, During, and After Radiation Therapy. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(6):632-643. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.07.007.

48. Winters-Stone KM, Bennett JA, Nail L SA. Strength, physical activity, and age predict fatigue in older breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*. 2008;35:315-821.
49. Jacobsen PB, Andrykowski M a, Thors CL. Relationship of catastrophizing to fatigue among women receiving treatment for breast cancer. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72(2):355-361. doi:10.1037/0022-006X.72.2.355.
50. Hamre H, Zeller B, Kanellopoulos A, Ruud E, Fosså SD, Loge JH, Aukrust P, Halvorsen B, Mollnes TE KC. Serum cytokines and chronic fatigue in adults surviving after childhood leukemia and lymphoma. *Brain Behav Immun*. 2013;30:80-87. doi:10.1016/j.bbi.2013.01.006.
51. Saligan LN, Olson K, Filler K, et al. The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Support Care Cancer*. 2015;23(8):2461-2478. doi:10.1007/s00520-015-2763-0.
52. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet*. 2003;362(9384):640-650. doi:10.1016/S0140-6736(03)14186-4.
53. Weis J. Cancer-related fatigue : prevalence , assessment and treatment strategies. 2011:1-10.
54. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: Use of the brief fatigue inventory. *Cancer*. 1999;85(5):1186-1196. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19990301)85:5<1186::AID-CNCR24>3.0.CO;2-N.
55. Minton O, Stone P. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Ann Oncol*. 2009;20(1):17-25. doi:10.1093/annonc/mdn537.
56. Facit. <http://www.facit.org/facitorg/questionnaires>.
57. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39(3):315-325. doi:10.1016/0022-3999(94)00125-O.
58. De Raaf PJ, De Klerk C, Timman R, Busschbach JJ V, Oldenmenger WH, Van Der Rijt CCD. Systematic monitoring and treatment of physical symptoms to alleviate fatigue in patients with advanced cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(6):716-723. doi:10.1200/JCO.2012.44.4216.
59. Barsevick AM, Dudley W, Beck S, Sweeney C, Whitmer K, Nail L. A Randomized Clinical Trial of Energy Conservation for Patients with Cancer-Related Fatigue. *Cancer*. 2004;100(6):1302-1310. doi:10.1002/cncr.20111.
60. Meneses-Ech??vez JF, Gonz??lez-Jim??nez E, Ram??rez-V??lez R. Effects of Supervised Multimodal Exercise Interventions on Cancer-Related Fatigue: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2015;2015.



- doi:10.1155/2015/328636.
61. Oechsle K, Aslan Z, Suesse Y, Jensen W, Bokemeyer C, De Wit M. Multimodal exercise training during myeloablative chemotherapy: A prospective randomized pilot trial. *Support Care Cancer*. 2014;22(1):63-69. doi:10.1007/s00520-013-1927-z.
  62. Tomlinson D, Diorio C, Beyene J, Sung L. Effect of exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil / Assoc Acad Physiatr*. 2014;93(8):675-686. doi:10.1097/PHM.0000000000000083.
  63. Campbell A, Mutrie N, White F, McGuire F, Kearney N. A pilot study of a supervised group exercise programme as a rehabilitation treatment for women with breast cancer receiving adjuvant treatment. *Eur J Oncol Nurs*. 2005;9(1):56-63. doi:10.1016/j.ejon.2004.03.007.
  64. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer related fatigue in adults. 2012;(4). doi:10.1002/14651858.CD006145.pub3.Copyright.
  65. Strasser B, Steindorf K, Wiskemann J, Ulrich CM. Impact of resistance training in cancer survivors: A meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(11):2080-2090. doi:10.1249/MSS.0b013e31829a3b63.
  66. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(1):123-133. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0988.
  67. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American college of sports medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(7):1409-1426. doi:10.1249/MSS.0b013e3181e0c112.
  68. Carlson LE, Garland SN. Impact of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on sleep, mood, stress and fatigue symptoms in cancer outpatients. *Int J Behav Med*. 2005;12(4):278-285. doi:10.1207/s15327558ijbm1204\_9.
  69. Stanton AL, Ganz PA, Kwan L, et al. Outcomes from the moving beyond cancer psychoeducational, randomized, controlled trial with breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6009-6018. doi:10.1200/JCO.2005.09.101.
  70. Armes T.; Addington-Hall, J.; Richardson, A.; Hotopf, M. J. C. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of a brief, behaviorally oriented intervention for cancer-related fatigue. *Cancer*. 2007;110(6):1385-1395.
  71. Gielissen MF, Verhagen CA BG. Cognitive behaviour therapy for fatigued cancer survivors: long-term follow-up. *Br J Cancer*. 2007;97:612-618.
  72. Yun YH, Lee KS, Park SY, et al. Web-based tailored education program for disease free cancer survivors with cancer-related fatigue: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*.



- 2012;30(12):1296-1303. doi:10.1200/JCO.2011.37.2979.
73. Hood LE, Moore K. Putting Evidence Into Practice : 2014;11(1):99-113.
  74. Tookman AJ, Jones CL, DeWitte M, et al. Fatigue in patients with advanced cancer: A pilot study of an intervention with infliximab. *Support Care Cancer*. 2008;16(10):1131-1140. doi:10.1007/s00520-008-0429-x.
  75. Monk JP, Phillips G, Waite R, et al. Assessment of tumor necrosis factor alpha blockade as an intervention to improve tolerability of dose-intensive chemotherapy in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1852-1859. doi:10.1200/JCO.2005.04.2838.
  76. Cruciani RA, Zhang JJ, Manola J, Cella D, Ansari B, Fisch MJ. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3864-3869. doi:10.1200/JCO.2011.40.2180.
  77. Lesser GJ, Case D, Stark N, et al. Fatigue in Newly Diagnosed Patients with Breast Cancer. 2014;11(1):31-42. doi:10.1016/j.suonc.2012.03.003.A.
  78. Lower EE, Fleishman S, Cooper A, et al. Efficacy of Dexmethylphenidate for the Treatment of Fatigue After Cancer Chemotherapy: A Randomized Clinical Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(5):650-662. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.03.011.
  79. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone PC. Psychostimulants for the management of cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(4):761-767. doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.06.020.
  80. Bruera E, Yennurajalingam S, Palmer JL, et al. Methylphenidate and/or a nursing telephone intervention for fatigue in patients with advanced cancer: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2421-2427. doi:10.1200/JCO.2012.45.3696.
  81. Moraska AR, Sood A, Dakhil SR, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05c7 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3673-3679. doi:10.1200/JCO.2010.28.1444.
  82. Matsuo N, Morita T, Iwase S. Efficacy and undesirable effects of corticosteroid therapy experienced by palliative care specialists in Japan: a nationwide survey. *J Palliat Med*. 2011;14(7):840-845. doi:10.1089/jpm.2011.0002.
  83. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3076-3082. doi:10.1200/JCO.2012.44.4661.